

402608  
P.- 50.805

PL/E1 1171 PC

402608

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	_____
SUBCLASE	_____



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD-UND SILBER-SCHEIDEANSTALT  
VORMALS ROESSLER

entidad alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),  
República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA EL DESDOBLAMIENTO DE RACEMATOS  
DE d, 1-FENILPROPANOLAMINA CON ACIDOS OPTICAMENTE  
ACTIVOS"

(Clase Internacional C07c)

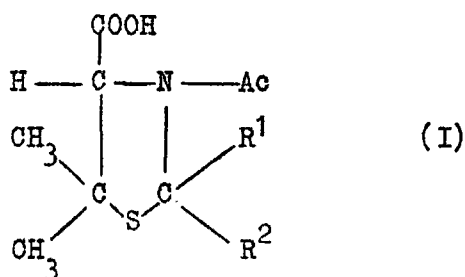
Int. Cl.º: C07C

1.5.72



La l-fenilpropanolamina es un importante producto de partida para la síntesis de medicamentos. Se obtiene por vía fermentativa a partir de melaza. Sin embargo, también es sabido preparar l-fenilpropanolamina por desdoblamiento de racematos a partir de d,l-fenilpropanolamina con ayuda de ácido tartárico ópticamente activo (Liebigs Annalen der Chemie, 470, 157). No obstante, este procedimiento es poco satisfactorio, dado que las diferencias de solubilidad de las sales diastereoisómeras son demasiado pequeñas, por lo cual se necesita recristalizar varias veces las sales. Por esta razón los rendimientos son muy insatisfactorios.

Se ha encontrado ahora que se puede obtener fenilpropanolamina ópticamente activa y especialmente l-fenilpropanolamina con elevados rendimientos y con elevado grado de pureza mediante desdoblamiento de racematos de d,l-fenilpropanolamina con ácidos ópticamente activos, si en calidad de ácido ópticamente activo se utiliza un ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo de la fórmula general



402608



en la que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 8 átomos de carbono, o un radical cicloalcohilo o arilo, y Ac representa un grupo acilo, especialmente un grupo benzoi-  
5 lo, tosilo, nitrofenilsulfenilo, acetilo o preferiblemente un grupo formilo.

Preferiblemente, en calidad de ácido ópticamente activo se utiliza ácido 3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico. De modo correspondiente, para la recuperación de l-fenilpropanolamina se emplea ácido D-3-  
10 formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico.

En calidad de disolvente orgánico se pueden emplear en la reacción alcoholes, hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos alifáticos halogenados, éteres, cetonas, ésteres, hidrocarburos aromáticos, etc. Preferiblemente, se  
15 emplean benceno, tolueno, isopropanol, dioxano y ésteres de ácidos carboxílicos inferiores.

En la realización del procedimiento de acuerdo con el invento se puede proceder convenientemente disolviendo d,l-fenilpropanolamina en agua o preferiblemente en  
20 un disolvente orgánico y mezclando esta solución, eventualmente con calentamiento, con el ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo de la fórmula general I, eventualmente disuelto en un disolvente orgánico, con lo que frecuentemente inmediatamente después, pero en ciertos casos  
25

402608



sólo después de un largo reposo, eventualmente a baja temperatura y después de inoculación, precipita la sal más difícilmente soluble a base de amina ópticamente activa y ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo de la fórmula general I, mientras que la sal diastereoisómera, el antípoda óptico, ácido auxiliar ópticamente activo en exceso, o mezcla o mezclas racémicas de éstos permanecen en las aguas madres.

No obstante, también se puede proceder a la inversa y mezclar la solución del ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo de la fórmula general I en agua o preferiblemente en un disolvente orgánico con la mezcla racémica, que preferiblemente está disuelta en un disolvente orgánico.

El procedimiento de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo utilizando 0,1 a 3 moles, preferiblemente 0,5 a 1,1 moles del ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo de la fórmula general I por cada mol de racemato. En todos los márgenes precipita la sal más difícilmente soluble a base de fenilpropanolamina ópticamente activa y ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo. Esta precipitación, cuando se mantienen proporciones aproximadamente estequiométricas, es casi cuantitativa. En el caso de utilizarse menos de 0,5 moles quedan como residuo en las aguas madres racemato y antípoda óptica

402608



co. Si por cada mol de racemato se emplea 0,5 hasta menos  
de 1 mol de ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente ac-  
tivo, las aguas madres, además del antípoda óptico, contie-  
nen también sal diastereoisómera. Si por cada mol de race-  
5 mato se emplea más de 1 mol de ácido tiazolidin-4-carboxi-  
lico, en las aguas madres, además de la sal diastereoisó-  
mera, quedan también ácidos tiazolidin-4-carboxílicos ópti-  
camente activos.

Las sales de fenilpropanolamina ópticamente acti-  
10 va y ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo de  
la fórmula general I, que resultan en la reacción, pueden  
ser recuperadas en forma pura, a causa de sus muy favora-  
bles diferencias de solubilidad, de manera de por sí cono-  
cida, por ejemplo mediante filtración, concentración por  
15 evaporación de las aguas madres, purificación por recris-  
talización, etc. El desdoblamiento de las sales se lleva  
a cabo de manera de por sí conocida por tratamiento con  
ácidos minerales preferiblemente acuosos, por ejemplo áci-  
do clorhídrico, formándose las sales de ácidos minerales  
20 de las bases ópticamente activas y pudiéndose recuperar  
con elevado rendimiento el ácido tiazolidin-4-carboxíli-  
co ópticamente activo. Si se utilizan cantidades no este-  
quiométricas de ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamen-  
te activo, es posible también de manera de por sí conoci-  
da, por razón de las favorables diferencias de solubili-

25  
1.5.72

402608

10



dad, una separación de la sal más difícilmente soluble de amina ópticamente activa y de ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo desde la sal diastereoisómera, la mezcla racémica de aminas y el antípoda óptico o mezclas de éstos.

5

El procedimiento de acuerdo con el invento es apropiado especialmente para la recuperación de l-fenilpropanolamina con utilización de ácidos D-tiazolidin-4-carboxílicos de la fórmula general I. Los ácidos tiazolidin-4-carboxílicos ópticamente puros pueden ser recuperados a partir de las mezclas racémicas de ácidos de manera de por sí conocida, por ejemplo con utilización de brucina (patente británica 585.413), pero preferiblemente con utilización de l-fenilpropanolamina, susceptible de ser preparada por ejemplo por fermentación.

10

15

Los ácidos tiazolidin-4-carboxílicos de la fórmula general I pueden ser preparados por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en la memoria de patente belga 738.520.

20

Ejemplo 1.-

21,7 g (0,1 moles) de ácido D-3-formil-2,2,5,5,-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico son disueltos bajo calentamiento en 150 ml de acetato de etilo y son mezclados a aproximadamente 70°C con la solución de 15,1 g (0,1 moles) de d,l-fenilpropanolamina, en 45 ml de acetato de eti

25

1.5.72

402608



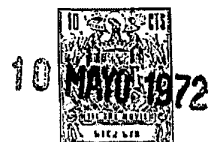
10. Después de corto tiempo precipita la sal de l-fenilpropanolamina y de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico. Después de calentar durante 30 minutos bajo reflujo y de enfriar a la temperatura ambiente se filtra con succión nítidamente y se lava posteriormente con 20 ml de acetato de etilo. Después de secar a 45°C bajo presión reducida se obtienen 17,5 g (95%) de sal de punto de fusión 198-199°C;  $[\alpha]_D^{20} + 36^\circ$ . La sal es tratada a la temperatura ambiente con 80 ml de ácido clorhídrico diluido (1:10). Después de la filtración con succión se obtienen 9,7 g (90%) de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico con  $[\alpha]_D^{20} + 51^\circ$  en calidad de porción difícilmente soluble en el ácido diluido. A partir de las aguas madres se obtienen 9,2 g (98%) de l-fenilpropanolamina. HCl, que después de una única recristalización en alcohol isopropílico funde a 165°C;  $[\alpha]_D^{20} - 36^\circ$ . Después de evaporar hasta sequedad las aguas madres del desdoblamiento de racematos se obtienen 18 g (96%) de sal de d-fenilpropanolamina y de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico. Por desdoblamiento de la sal, el cual se lleva a cabo de modo análogo a como se describe anteriormente, se obtienen 3,2 g (66,5%) de d-fenilpropanolamina. HCl, que después de recristalización en alcohol isopropílico funde a 158°C;  $[\alpha]_D^{20} + 35,4^\circ$ .

25

Ejemplo 2.-

15. 72.

402608



21,7 g (0,1 moles) de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico son disueltos en 150 ml de acetato de etilo bajo calentamiento a 50°C y son mezclados a esta temperatura con la solución de 30,2 g (0,2 moles) de d,l-fenilpropanolamina en 150 ml de acetato de etilo. Después de calentar durante 20 minutos bajo reflujo y de enfriar subsiguientemente a la temperatura ambiente se filtra con succión nítidamente y se lava posteriormente con 30 ml de acetato de etilo. Se obtienen 34,7 g (95%) de sal de l-fenilpropanolamina y de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico de p. de f. 193°C;  $[\alpha]_D^{20} + 35,8^\circ$ .

El desdoblamiento de la sal, que se lleva a cabo tal como se describe en el Ejemplo 1, proporcionó 15,4 g (71%) de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico así como 15 g (82%) de l-fenilpropanolamina. HCl con el punto de fusión 165°C;  $[\alpha]_D^{20} - 32^\circ$ . A partir de las aguas madres del desdoblamiento de racematos se obtuvieron, después de evaporación hasta sequedad y de tratamiento con HCl isopropanólico, 12 g (65%) de d-fenilpropanolamina. HCl con  $[\alpha]_D^{20} + 35,5^\circ$ .

Ejemplo 3.-

60,4 g (0,4 moles) de d,l-fenilpropanolamina son disueltos bajo calentamiento en 500 ml de acetato de etilo. A esta solución se añade gota a gota en el espacio de 20 mi

1.5.72

402608



5 nutos la solución de 43,4 g (0,2 moles) de ácido L-3-formil-  
2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico, disuelto en 100  
ml de acetato de etilo. Después de calentar durante 30 minu-  
tos bajo reflujo y de enfriar a la temperatura ambiente se  
filtra con succión nítidamente y se obtienen 70 g (95%) de  
sal de d-fenilpropanolamina y de ácido L-3-formil-2,2,5,5-  
tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico, que después de recrís-  
talizar una vez en isopropanol funde a 203°C;  $[\alpha]_D^{20} - 34,3^\circ$ .  
10 61 g de esta sal son desdoblados de modo análogo a como se  
describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 33 g de ácido L-3-for-  
mil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico de punto de  
fusión 179-180°C;  $[\alpha]_D^{20} - 54,4^\circ$  así como 26,5 g de d-fenil-  
propanolamina. HCl de punto de fusión 173°C;  $[\alpha]_D^{20} + 33^\circ$ .  
15 A partir de las aguas madres del desdoblamiento de racematos  
se obtienen, después de evaporación hasta sequedad y trata-  
miento con HCl isopropanólico, 28 g (77%) de l-fenilpropanol-  
amina. HCl. Punto de fusión 179°C;  $[\alpha]_D^{20} - 31,4^\circ$ .

Ejemplo 4.-

20 Se procedió tal como se describe en el Ejemplo 1,  
pero para el desdoblamiento de racematos se utilizó acetona  
en calidad de disolvente. Se obtuvo la sal de l-fenilpropano-  
lamina y de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-  
4-carboxílico con un rendimiento de 84%. Punto de fusión  
201°C.;  $[\alpha]_D^{20} + 32,8^\circ$ .

Ejemplo 5.-

25  
1.5.72

402608

10 MAR 1972



Se procedió tal como se describe en el Ejemplo 1, pero se utilizó isopropanol en calidad de disolvente. La sal de l-fenilpropanolamina y de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico se obtuvo con un rendimiento de 81%. Punto de fusión 201°C;  $\alpha / \text{D}^{20} + 34,1^\circ$ .

Ejemplo 6.-

Se procedió tal como se describe en el Ejemplo 1, pero se utilizó dioxano en calidad de disolvente. La sal de l-fenilpropanolamina y de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico se obtuvo con un rendimiento de 72%. Punto de fusión 197°C;  $\alpha / \text{D}^{20} + 32,8^\circ$ .

Ejemplo 7.-

43,5 g (0,2 moles) de ácido D,L-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico son disueltos en 300 ml de acetato de etilo bajo calentamiento y son mezclados con una solución de 33,3 g (0,22 moles) de l-fenilpropanolamina (obtenida a partir de melaza por fermentación), disueltos en 100 ml de acetato de etilo. Después de calentar bajo reflujo durante 30 minutos se deja enfriar, se filtra con succión nítidamente y se lava posteriormente con 100 ml de acetato de etilo. Se obtienen 34,6 g (94%) de sal de l-fenilpropanolamina y de ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico de punto de fusión 197-200°C;  $\alpha / \text{D}^{20} + 30^\circ$ . El desdoblamiento de esta sal, que se lleva a cabo de modo análogo al ejemplo 1, conduce a 19,4 g (89%) de ácido

1.5.72

402608

10



D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico de punto de fusión 179-181°C;  $[\alpha]_D^{20} + 54^\circ$ . A partir de las aguas madres del desdoblamiento de la sal se puede recuperar la l-fenilpropanolamina. Después de evaporar hasta se  
5 quedad las aguas madres del desdoblamiento de racematos y de mezclar con isopropanol el residuo obtenido de este modo se obtienen 35,3 g (96%) de sal de ácido L-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico y de l-fenilpropanolamina, que es desdoblada de modo análogo a la sal  
10 diastereoisómera. Se obtienen 20,4 g (97%) de ácido L-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico de punto de fusión 179-180°C;  $[\alpha]_D^{20} - 54^\circ$ .

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 30 de Julio de  
15 1971, con el número P 21 38 121.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

#### Reivindicaciones

25

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.5.72

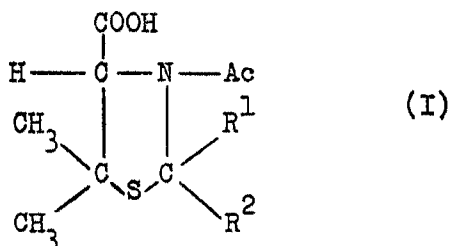
- 11 -

CE

402608



1.- Procedimiento para el desdoblamiento de racematos de d,l-fenilpropanolamina con ácidos ópticamente activos, caracterizado porque en calidad de ácido ópticamente activo se utiliza un ácido tiazolidin-4-carboxílico de la fórmula general



10

en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 8 átomos de carbono o un radical cicloalcohilo o arilo, y Ac representa un grupo acilo, especialmente un grupo benzoilo, tosililo, nitrofenilsulfenilo, acetilo o preferiblemente un grupo formilo.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de ácido ópticamente activo se utiliza un ácido 3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo.

20

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la recuperación de l-fenilpropanolamina se utiliza, en calidad de ácido ópticamente activo, ácido D-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-tiazolidin-4-carboxí-

25

402608



lico.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se disuelve la d,l-propanolamina en agua o preferiblemente en un disolvente orgánico, se mezcla esta solución, eventualmente bajo calentamiento, con un ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo, preferiblemente disuelto en un disolvente orgánico, se separa la sal de fenilpropanolamina ópticamente activa y de ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo que eventualmente precipita después de enfriar, se desdobra eventualmente después de una purificación intermedia, de manera de por sí conocida, preferiblemente con un ácido mineral acuoso, se aisla la sal de ácido mineral de la d- o l-fenilpropanolamina, y eventualmente se tratan de manera de por sí conocida las aguas madres del desdoblamiento de racematos.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se disuelve el ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo de la fórmula general I en agua o preferiblemente en un disolvente orgánico y se mezcla con la d, l-propanolamina, disuelta preferiblemente en un disolvente orgánico.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque por cada mol de racemato se utilizan 0,1 a 3 moles, preferiblemente 0,5 a 1,1 moles, de ácido tiazolidin-4-carboxílico ópticamente activo de la fórmula

1.5.72

ME

402608

10 MAYO 1972

la general I.

7.- Procedimiento para el desdoblamiento de racematos de d, l-fenilpropanolamina con ácidos ópticamente activos.

5 Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 MAYO 1972

Madrid,

P. A.

Alberto de Eizaburu  
Per Fodde

ME

1.5.72 A.R.A.

- 14 -